

植物多酚通过Nrf2/ARE信号通路抗氧化作用研究进展

廖霞¹, 郑少杰¹, 卢可可¹, 肖星凝¹, 吴素蕊², 明建^{1,3,*}

(1.西南大学食品科学学院, 重庆 400715; 2.中华全国供销合作总社昆明食用菌研究所, 云南 昆明 650223;
3.重庆市特色食品工程技术研究中心, 重庆 400715)

摘要: 植物多酚是植物体内重要的次生代谢产物, 是重要的天然抗氧化剂, 能够清除自由基和淬灭活性氧。Nrf2 (NF-E2-related factor 2) /抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路是增强机体抗氧化功能最重要的保护性信号途径, 在细胞抵御氧化应激机制中有着重要的地位, 是抗氧化研究领域的热点。本文综述了Nrf2/ARE信号通路的组成及其调节机制, 总结植物多酚通过该信号通路增强机体抗氧化应激能力, 减少细胞凋亡、参与神经保护、延缓衰老和减少氧化损伤等的能力, 以期植物多酚应用于抗氧化保健食品和药品的开发提供一定依据。

关键词: 植物多酚; Nrf2/ARE; 信号通路; 抗氧化活性

Plant Polyphenols Exert Antioxidant Activity of by Nrf2/ARE Signaling Pathway: A Review

LIAO Xia¹, ZHENG Shaojie¹, LU Keke¹, XIAO Xingning¹, WU Surui², MING Jian^{1,3,*}

(1. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. Kunming Edible Fungi Institute of All China Federation of Supply and Marketing Cooperatives, Kunming 650223, China; 3. Chongqing Engineering Research Center of Regional Food, Chongqing 400715, China)

Abstract: Polyphenols are important secondary metabolites widely distributed in the plant kingdom. They are well known as antioxidants which reduce ROS-induced damage and scavenge free radicals. The Nrf2/ARE signaling pathway is one of the most important pathways involved in preservation of antioxidant activity and defense against oxidative stress release in cells. This review outlines the composition and modulatory mechanism of the Nrf2/ARE signaling pathway. Plant polyphenols enhance oxidative stress resistance, reduce apoptosis, provide nerve protection, resist aging and mitigate oxidative damage through the Nrf2/ARE signaling pathway. All these evidence suggests that plant polyphenols have great potentials to be utilized in foods and drugs.

Key words: plant polyphenols; Nrf2/ARE; signaling pathway; antioxidant activity

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201607041

中图分类号: Q964.8; R151.2

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2016) 07-0227-06

引文格式:

廖霞, 郑少杰, 卢可可, 等. 植物多酚通过Nrf2/ARE信号通路抗氧化作用研究进展[J]. 食品科学, 2016, 37(7): 227-232.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201607041. <http://www.spkx.net.cn>

LIAO Xia, ZHENG Shaojie, LU Keke, et al. Plant polyphenols exert antioxidant activity of by Nrf2/ARE signaling pathway: a review[J]. Food Science, 2016, 37(7): 227-232. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201607041. <http://www.spkx.net.cn>

氧化应激产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 直接或间接地损伤细胞内蛋白质、脂质、核酸等

物质的生理功能, 是众多疾病发生的病理生理基础。植物多酚是植物体内重要的次生代谢产物, 其酚羟基中邻

收稿日期: 2015-07-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31471576); “十二五” 国家科技支撑计划项目 (2013BAD16B01); 中央高校基本科研业务费专项资金项目 (XDJK2015D035)

作者简介: 廖霞 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品化学与营养学。E-mail: 994671521@qq.com

*通信作者: 明建 (1972—), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品化学与营养学。E-mail: mingjian1972@163.com

位酚羟基极易被氧化, 且对活性氧等自由基有较强捕捉能力, 使植物多酚能够清除自由基和淬灭活性氧^[1]。许多研究发现植物多酚可用于治疗与氧化应激有关的各种慢性疾病, 如肿瘤、炎症、糖尿病、高脂血症等, 是最理想的天然抗氧化剂来源^[2]。

Nrf2 (NF-E2-related factor 2) /抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路是机体抵抗外界氧化和化学等刺激的防御性转导通路^[3]。Nrf2是细胞氧化应激反应的关键因子, 受Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein-1) 调控, Nrf2通过与ARE相互作用调节抗氧化蛋白和Ⅱ相解毒酶的表达, Nrf2/ARE被认为是机体最重要的内源性抗氧化信号通路^[4]。许多天然植物多酚可以通过诱导抗氧化酶、蛋白表达或激活Nrf2/ARE信号通路, 减轻细胞氧化损伤^[5]。

1 Nrf2/ARE信号通路

Nrf2/ARE信号通路就是Nrf2增强机体抗氧化功能的信号途径, 在细胞抵御外源性或内源性氧化应激的机制中具有重要地位。Nrf2在应答氧化应激中, 是调节抗氧化和细胞保护基因的关键因子, 其活性主要受Keap1调控, 在抗氧化物质的诱导下, 通路激活, Keap1构象改变, 蛋白酶体降解, Nrf2释放, 发生核转位, 与抗氧化反应元件ARE结合, 促进编码细胞Ⅱ相解毒酶基因, 从而保护细胞^[6-7]。

1.1 Nrf2/ARE信号通路的结构和功能

Nrf2作为抗氧化剂转录的主要调节者^[8], 属于CNC (cap'-n'-collar) 转录因子家族成员, 是一个由2.2 kb碱基对编码的蛋白 (66 kD), 是活力最强的转录因子^[9]。Nrf2含有7个功能领域 (Neh1~Neh7), Neh1区含有1个C端亮氨酸拉链结构——bZip, 与细胞核内小Maf蛋白形成异二聚体, 使Nrf2能够识别、结合ARE, 从而启动目标基因转录。Neh2区是Nrf2与胞浆蛋白Keap1结合区, 含有ETGE基序、DLG基序2个结合位点, 对Nrf2活性进行负调节; Neh3是Nrf2的转录活性必不可少的; Neh4和Neh5是参与启动下游基因转录的结构域, 需与共激活因子cAMP应答元件结合蛋白 (cAMP responsive element binding protein, CREB) 转录激活剂结合后, 才能启动转录过程; Neh6与Nrf2的负调节有关; 第3个负调节领域是Neh7, 通过与RXR α 相互作用进行调节^[10-11]。

Keap1是氧化应激调节靶基因表达的感受器, 是控制Nrf2信号通路的分子开关。Keap1属于Kelch家族多区域阻遏蛋白 (69 kD) ^[12]。在胞浆中锚定于肌动蛋白细胞骨架上, 是Nrf2的胞浆蛋白伴侣分子, 与Nrf2结合并且抑制其活性。Keap1包含5个区: N端结构域 (N-terminal terminal, NTR)、大复合体形成序列区

(broadcomplex, tramtrack, and bric-a-brac, BTB)、插入区 (intervening region, IVR)、双甘氨酸重复区 (bouble glycine repeat, DGR)、C端结构域 (the C-terminal region, CTR)。BTB区介导Keap1二聚体化并与Nrf2-Keap1结合力有关, 是阻止Ⅱ相解毒酶基因转录所必需的, 与Nrf2的激活有关; IVR区富含半胱氨酸残基, 其对活性亲电物质敏感^[13], 是整个蛋白的功能调节区, 与Nrf2的稳定性有关; DGR区是Keap1与Nrf2的结合区, 也是Keap1与胞浆内肌动蛋白结合的位点, 是Keap1发挥抑制作用的关键区域^[14]。Keap1与Nrf2结构图见图1。

ARE是机体内重要的保护性顺式应答元件, ARE的核心序列是5'-TGAC nnnGC-3'^[15], 是抗氧化蛋白和许多Ⅱ相解毒酶基因上游的一段转录调控因子, 存在于大部分细胞保护基因的近端启动子区域^[16], Nrf2通过ARE来调节体内多种细胞防御因子, 包括细胞内调节氧化还原平衡的蛋白、Ⅱ相解毒酶、转运蛋白等, 在抗氧化作用中扮演重要角色。

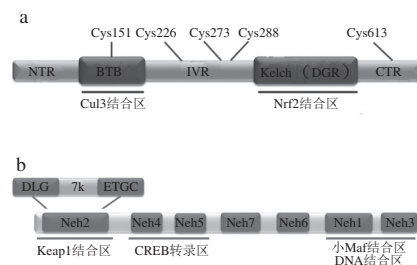


图1 Keap1 (a) 和Nrf2 (b) 结构示意图^[10-14]

Fig.1 Structure diagram of Keap1 (a) and Nrf2 (b) ^[10-14]

1.2 Nrf2/ARE信号通路抗氧化调节机制

在正常生理状态下, 绝大部分细胞核转录因子Nrf2以非活性状态储存于细胞质中, Keap1的DGR与Nrf2的Neh2部位 (包括DLG和ETGE序列^[17]) 相互作用结合成二聚体, 与胞浆肌动蛋白结合被锚定在胞浆中, 是E3泛素连接酶的适配底物, 促进Nrf2泛素结合和随后的蛋白酶体降解, 使Nrf2的含量维持在基础水平^[18]; 少部分Nrf2以活性状态存在于细胞核中介导相关基因的基本转录。

现今比较公认的Keap1-Nrf2蛋白相互作用模型为“hinge and latch”模型^[19]: 发生氧化应激时, Keap1的半胱氨酸残基被修饰, Keap1构象发生改变, “门闩”DLG序列松了。虽然“铰链”ETGE序列仍然连接着Keap1, 但是门闩连接的破坏足够阻止Nrf2的泛素化, Nrf2发生磷酸化, 26S蛋白酶体对Nrf2识别减弱, 导致Nrf2释放出来, Nrf2累积^[20]。Nrf2被活化后转移入核, 与小分子蛋白Maf (如MafG、MafT、MafF、MafK^[21])、Jun、ATF (activating transcription factor) ^[22]、Bach1^[23]等结合形成异二聚体, 识别ARE上的DNA序列并与之结合, 激活ARE调节的靶基因启动Ⅱ相解毒酶

和抗氧化应激蛋白基因(醌氧化还原酶(nicotinamide quinone oxidoreductase 1, NQO1)、谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferase, GSTs))的转录,编码抗氧化蛋白,提高细胞抗氧化应激能力。另外,多种蛋白激酶,例如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)等,可通过诱导Nrf2的磷酸化参与对Nrf2转录活性的调节。

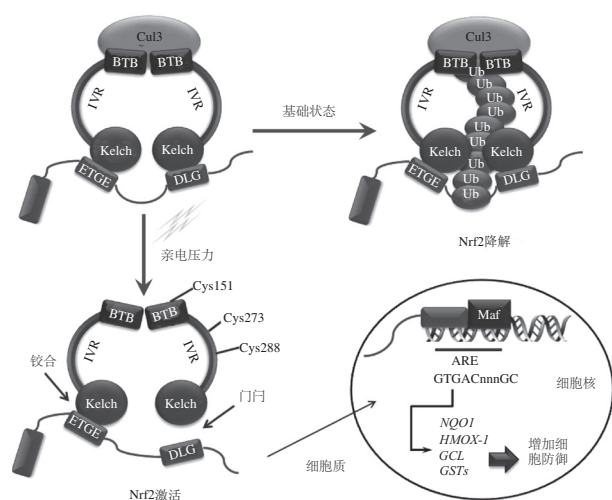


图2 Nrf2/ARE信号通路抗氧化调节机制^[6,24]

Fig.2 Regulating mechanism of oxidation resistance by Nrf2/ARE signaling pathway^[6,24]

当氧化还原平衡恢复, Nrf2与ARE序列解离, 输出到胞浆, 通过支架蛋白Cullin3依赖的E3泛素连接酶机制进行泛素化后降解, 关闭Nrf2通路, 重新维持低水平的Nrf2^[25]。解离后的Nrf2要与其他蛋白(染色质重构蛋白CHD6、CREB结合蛋白/CBP, 等)结合才能最终完成对靶基因转录的调控。

1.3 Nrf2/ARE信号通路与抗氧化酶关联

Nrf2是调节细胞抗氧化应激的重要转录因子, 在生理情况下, 胞浆蛋白伴侣分子Keap1与Nrf2结合使其处于抑制状态, 在外界氧化应激源影响下, Nrf2与Keap1解偶联后转移入核内, 与抗氧化反应元件结合, 启动其调控的II相解毒酶(超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等)^[26]和抗氧化酶的基因(*HO-1*、*γ-GCS*、*SOD*、*NQO1*等)^[27]、抗氧化蛋白(*bcl-2*、*Ferritin*等)^[28]的表达, 增加细胞对氧化应激的抵抗性从而发挥保护作用。

血红素氧化合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)是血红素降解的限速酶, 在氧化应激条件下, 通过激活Nrf2通路, 调控*HO-1*基因表达, 可以起到保护器官、神经、人黑色素细胞等的作用^[29], Qaisiya等^[30]对神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞系的实验表明, Nrf2会诱导胆红素表达, 介导抗氧化应激反应。谷氨酰半胱氨酸合成酶(*γ-glutamylcysteine synthetase, γ-GCS*)是还原型谷胱甘肽合成的限速酶, 是肺内重要的抗氧化酶, 通过Nrf2通路, 增加*γ-GCS*的含量和活性, 促进谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成, 增强组织细胞的抗氧化能力^[31]。SOD是抗氧化酶家族重要成员之一, 通过Nrf2通路可以上调MnSOD及HO-1蛋白表达, 在心肌延迟保护等方面发挥重要作用^[32]。NQO1是一种调节细胞内物质处于氧化还原状态的黄素酶, Cheng Zhenguo等^[33]对Nrf2的表达在脑损伤抗氧化保护的研究发现HO-1、NQO1水平在抗氧化应激中发挥着重要作用。Nrf2通路可以通过调控抗氧化蛋白或酶的表达, 维持机体氧化还原平衡, 从而保护机体或降低损伤。

2 植物多酚通过Nrf2/ARE通路的抗氧化作用

植物多酚作为天然抗氧化物质, 这些抗氧化物质会进入细胞膜内, 保护机体组织抵御活性氧的攻击, 其抗氧化机制比较复杂。大量研究表明, 植物多酚如茶多酚、白藜芦醇、姜黄素、原花青素、槲皮素等可以通过Nrf2/ARE通路, 调节该细胞内信号转导分子的活性, 增强抗氧化基因或蛋白的表达, 提高机体抗氧化应激能力, 发挥抗氧化作用^[34]。

2.1 茶多酚

茶多酚(teapolyphenols)具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗癌等功效, 主要成分是儿茶素, 其中没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)含量最高。EGCG可以抑制活性氧簇和丙二醛(malondialdehyde, MDA)产生, 提高谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性, 起到抗氧化作用。EGCG对癌细胞的抑制通过多条信号途径实现, 主要包括NF-κB、MAPK、PI3K-Akt、TLRs和Nrf2等途径, EGCG能增加Nrf2的转录活性和与ARE的结合能力, 且能激活B淋巴细胞、上皮和血管内皮细胞中Nrf2介导*HO-1*基因的表达^[35]。Na等^[36]研究表明EGCG可能通过Akt和ERK1/2信号途径, 激活Nrf2通路, 诱导抗氧化酶(HO-1和MnSOD)表达, 提高细胞抗氧化防御能力。还有研究发现EGCG通过Nrf2/ARE信号途径改善放射性肺损伤及纤维化病变, 提高机体抗氧化能力, EGCG能明显降低模型大鼠血清MDA水平, 显著提高血清T-SOD活力^[37]; 也可以促进Nrf2蛋白进入细胞核内, 诱导II相代谢酶尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A(uridine

diphosphoglucuronosyl transferase 1A, UGT1A) 及其同工酶UGT1A8、UGT1A10的表达, 抑制小鼠大肠畸变隐窝灶的形成, 预防大肠癌发生^[38]。

2.2 白藜芦醇

白藜芦醇(resveratrol)是一种多酚类植物抗毒素, 具有较强的抗氧化活性, 对肝脏、神经系统、血管和细胞损伤有较好的保护作用。白藜芦醇能够促进Keap1蛋白降解, 激活Keap1-Nrf2-ARE信号通路, 启动抗氧化应激一系列蛋白和酶的表达, 增强细胞抗氧化应激的能力^[39]。通过Nrf2/keap1调节其下游调控蛋白(SOD、CAT、GSH-Px), 可以有效保护肾脏高血糖介导的氧化损伤^[40]。白藜芦醇能降低组织中MDA含量, 增加T-SOD活力, 上调Nrf2、HO-1基因和其蛋白表达, 改善糖尿病小鼠肾脏的氧化应激状态^[41], 可以通过调节肝热休克蛋白和核转录因子, 如SOD、CAT、GSH Px活性以及Nrf2的表达, 减少鹌鹑肝细胞对热的氧化应激损伤^[42]。杨竞^[43]研究发现白藜芦醇可通过抑制小鼠左心室PKC- β 2、TGF- β 1/Smad2、核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、Nrf2 mRNA表达和激活Nrf2信号通路抗糖尿病和心肌病。

2.3 姜黄素

姜黄素(curcumin)是一种从姜黄属植物根茎中提取的多酚类物质, 能够有效清除自由基, 从而减轻氧化应激过程中产生的损害, 姜黄素通过多种机制发挥作用, 其中之一是促进细胞的Nrf2信号通路活化。姜黄素能诱导亚慢性镉暴露大鼠肾脏Nrf2蛋白活化, 并进一步诱导Nrf2下游 γ -GCS、HO-1及GPx-1等基因表达, 拮抗亚慢性镉染毒所致的大鼠肾脏氧化应激^[44]。王欣等^[45]研究发现, 与单纯砷染毒组相比, 姜黄素干预组的肝脏Nrf2、HO-1和NQO1蛋白表达均显著增高, 同时肝脏细胞的胞浆和胞核中棕褐色阳性颗粒均显著增多, 且Nrf2入核明显增多, 表明姜黄素能够促进Nrf2核转位和活化, 并进一步激活Nrf2下游信号通路。此外, 姜黄素能抑制MCF-7细胞增殖和诱导Nrf2蛋白的表达, 从而显著抑制FEN1基因的表达, 这可能是姜黄素抑制乳腺癌细胞增殖的新机制^[46]。另有研究发现, 姜黄素能够增强Nrf2蛋白表达, 促进Nrf2核转位, 并激活其下游抗氧化酶基因HO-1和II相代谢酶基因 γ -GCS的mRNA表达, 以及上调HO-1和 γ -GCS蛋白表达水平, 显著地提高星形胶质细胞的细胞活力, 抑制丙烯腈诱导的ROS生成, 作用机制可能与激活Nrf2-ARE通路相关^[47]。

2.4 槲皮素

槲皮素(quercetin)及其衍生物是植物界分布最广的黄酮类化合物, 具有良好的抗氧化及清除自由基的作用。槲皮素对H₂O₂损伤的HepG2细胞具有保护作用, 其机制可能与槲皮素通过激活HepG2细胞的转录因子Nrf2, 上调II相酶(SOD、CAT和NQO1)活性和蛋白表

达有关^[48]。郑静等^[49]研究发现槲皮素能上调Nrf2、HO-1基因表达, 以及上调脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)基因表达, 减轻脑部氧化应激, 改善学习记忆能力。Ramya等^[50]研究发现槲皮素可以上调Nrf2表达及下调NF- κ B和COX-2表达, 减轻ROS产生和钙释放, 调节赭曲霉毒素A(ochratoxin A, OTA)在HepG2细胞中诱导的氧化应激和氧化还原信号。还有研究表明, 槲皮素可通过激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal Kinase, JNK)、p38和PI3K/Akt信号通路发生磷酸化, 增强Nrf2与DNA结合活性, 诱导金属硫蛋白的表达, 预防肝损伤^[51]。

2.5 原花青素

原花青素(grape seed procyanidine, OPC)是由不同数量的儿茶素或表儿茶素缩合而成的一类多酚化合物总称, 已被证实具有抗氧化功能活性。有研究表明, 在氧化应激状态下, 葡萄籽原花青素(grape seed procyanidine extract, GSP)通过降低Nrf2、HO-1、NQO1 mRNA的表达量, 提高Keap1 mRNA表达量以减轻ROS对仔猪肝脏Nrf2信号通路的影响; 同时, GSP通过减缓内质网应激相关分子葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78) mRNA表达量, 抑制氧化应激诱导的XBP-1、ATF6、PDIA4和CHOP mRNA表达上调, 同时降低肝脏caspase-12的含量, 减轻内质网氧化损伤^[52]。肉桂原花青素(proanthocyanidins of cinnamon, CPAs)通过抑制Nrf2及其调节酶NQO1的表达, 可以增强肺癌A549细胞对细胞毒性抗肿瘤药物的敏感性^[53]。莲子皮低聚原花青素(lotus seeds skin oligomeric proanthocyanidins, PMR)可以有效地激活Nrf2/ARE信号通道, 促进Nrf2解离, 从而加强具有抗氧化保护基因如HO-1的转录^[54]。

2.6 其他

除上述植物多酚能通过Nrf2通路调控抗氧化作用外, 还存在很多其他植物多酚有类似的作用。比如, 染料木黄酮能拮抗A β 25-35介导的星形胶质细胞氧化损伤作用, 主要通过调控Nrf2/ARE通路, 上调Nrf2、HO-1、GCLC及MnSOD基因及其蛋白表达水平, 从而达到抗氧化保护作用^[55]。金丝桃苷可减弱缺氧或H₂O₂引起的LO2细胞氧化应激损伤, 对LO2细胞进行预保护, 其机制可能是通过促进Nrf2向细胞核内转移, 与Bach1竞争细胞保护蛋白启动子区域中的ARE, 从而上调细胞保护蛋白的水平来发挥其细胞保护作用^[56]。丹皮酚^[57]、丹酚酸^[58]、安石榴苷^[59]、黄芩素^[60]等也可通过激活Nrf2/ARE信号通路, 而起到抗氧化、抗癌、保护神经作用。

3 结 语

机体内氧化还原水平的失衡是众多疾病的病理基

础,通过激活Nrf2/ARE信号通路,可以调节体内氧化还原平衡,从而保护机体功能正常,Nrf2/ARE信号通路现已成为疾病预防控制以及治疗策略的新靶点,当然,过度的免疫应答和肿瘤细胞需要进一步探讨。越来越多的研究表明植物多酚可作用于Nrf2/ARE通路,诱导抗氧化蛋白和II相代谢酶的表达,减轻氧化应激损伤,无疑为抗氧化治疗提供了新思路。但是由Nrf2/ARE信号通路介导的抗氧化机制还需要更深入的研究,为拓展植物多酚新的研究领域和应用范围具有重要意义。

参考文献:

- [1] FRAGA C G. Plant polyphenols: how to translate their *in vitro* antioxidant actions to *in vivo* conditions[J]. IUBMB Life, 2007, 59(4/5): 308-315. DOI:10.1080/15216540701230529.
- [2] YOSHIDA T, HATANO T, ITO H. High molecular weight plant polyphenols (tannins): prospective functions[J]. Recent Advances in Phytochemistry, 2005, 39: 163-190. DOI:10.1016/S0079-9920(05)80008-5.
- [3] 蔡维霞,张军,胡大海.氧化和化学应激的防御性转导通路: Nrf2/ARE[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2009, 25(4): 297-303. DOI:10.13865/j.cnki.cjbmb.2009.04.010.
- [4] WANG Yingzhen, ZHANG Youcheng, CHENG Junsheng, et al. Protective effects of BML-111 on cerulein-induced acute pancreatitis-associated lung injury via activation of Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1120-1133. DOI:10.1007/s10753-014-9836-y.
- [5] 杜玉.天然抗氧化剂抗氧化损伤作用及机制[D]. 济南: 山东大学, 2009: 1-6. DOI:10.7666/d.y1566103.
- [6] KANSANEN E, JYRKÄNEN H K, LEVONEN A L. Activation of stress signaling pathways by electrophilic oxidized and nitrated lipids[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2012, 52(6): 973-982. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.038.
- [7] LI Li, YANG Na, NIN Ling, et al. Chinese herbal medicine formula Tao Hong Si Wu decoction protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt and the Nrf2 signaling pathway[J]. Journal of Natural Medicines, 2015, 69(1): 76-85. DOI:10.1007/s11418-014-0865-5.
- [8] MILLER C J, GOUNDER S S, KANNAN S, et al. Disruption of Nrf2/ARE signaling impairs antioxidant mechanisms and promotes cell degradation pathways in aged skeletal muscle[J]. Biochimica et Biophysica Acta (Molecular Basis of Disease), 2012(6): 1038-1050. DOI:10.1016/j.bbdis.2012.02.007.
- [9] 何金莲.五味子经Nrf2信号通路调节肝脏药物代谢酶及转运体的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014: 1-12.
- [10] 胡敏. Keap1/Nrf2信号通路对再生肝细胞周期的调控[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014: 9-10.
- [11] BAIRD L, SWIFT S, LLÈRES D, et al. Monitoring Keap1-Nrf2 interactions in single live cells[J]. Biotechnology Advances, 2014, 32(6): 1133-1144. DOI:10.1016/j.biotechadv.2014.03.004.
- [12] 王茜. Nrf2/ARE信号通路在纳米二氧化钛诱导HepG2细胞氧化损伤中的作用研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014: 48-53.
- [13] NORDGREN K S, WALLACE K B. Keap1 redox-dependent regulation of doxorubicin-induced oxidative stress response in cardiac myoblasts[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2013, 274: 107-116. DOI:10.1016/j.taap.2013.10.023.
- [14] 刘芳,杜志银,王应雄. Keap1在氧化应激方面的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(5): 596-600.
- [15] 宋亚顺. 转录因子NF-E2相关因子2-抗氧化转录元件信号通路细胞保护作用的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(4): 431-433. DOI:10.3969/j.issn.1008-8199.2009.04.026.
- [16] OHNUMA T, NAKAYAMA S, ANAN E, et al. Activation of the Nrf2/ARE pathway via S-alkylation of cysteine 151 in the chemopreventive agent-sensor Keap1 protein by falcariindiol, a conjugated diacetylene compound[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2010, 244(1): 27-36. DOI:10.1016/j.taap.2009.12.012.
- [17] 王秀君,吴加国,唐修文. Nrf2-ARE通路抑制作用研究展望[J]. 浙江大学学报(医学版), 2010, 39(1): 1-5. DOI:10.3785/j.issn. 1008-9292.2010.01.001.
- [18] YANG Ping, KONG Xiangzhe, CHENG Changmei, et al. Synthesis and biological evaluation of 8-substituted and deglucuronidated scutellarin and baicalin analogues as antioxidant responsive element activators[J]. Science China Chemistry, 2011, 54(10): 1565-1575. DOI:10.1007/s11426-011-4361-4.
- [19] 姚佳维. PMID激活Nrf2/ARE信号通路的机制及其抗氧化作用研究[D]. 天津: 天津大学, 2012: 2-10.
- [20] STEPKOWSKI T M, KRUSZEWSKI M K. Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy, and apoptosis[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2011, 50: 1186-1195. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.033.
- [21] 运晨霞,吴光,王坤. Maf家族蛋白的组成及功能[J]. 医学分子生物学杂志, 2008, 5(1): 82-86. DOI:10.3870/j.issn.1672-8009.2008.01.019.
- [22] YU Miao, LI Hui, LIU Qiongmeng, et al. Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway[J]. Cellular Signalling, 2011, 23(5): 883-892. DOI:10.1016/j.cellsig.2011.01.014.
- [23] 王梅芳,戴爱国,胡瑞成. 转录因子Nrf2/Bach1及MAPK激酶调控γ-GCS在大鼠慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(5): 959-964. DOI:10.3321/j.issn:1000-4718.2009.05.026.
- [24] KASPAR J W, NITURE S K, JAISWAL A K. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2009, 47: 1304-1309. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035.
- [25] 何茂群,曹智华,苗得足. Nrf2信号通路及其在肝组织中的作用[J]. 药学进展, 2014, 38(4): 257-263.
- [26] 童海达,王佳茗,宋英. Keap1-Nrf2-ARE在机体氧化应激损伤中的防御作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2013, 25(1): 71-75. DOI:10.3969/j.issn.1004-616x.2013.01.017.
- [27] LI Xianhui, LI Chunyan, XIANG Zhigang, et al. Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways[J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2012, 26(6): 457-465. DOI:10.1007/s10557-012-6415-z.
- [28] 崔保,马海英,孔力. Nrf2/ARE通路及机体抗氧化机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2011, 37(1): 187-190. DOI:10.13481/j.1671-587x.2011.01.001.
- [29] 乔丽杰,王延让,张明. Nrf2/HO-1通路在氧化损伤保护机制中研究进展[J]. 中国职业医学, 2012, 40(1): 82-84. DOI:10.11763/j.issn.2095-2619.2013.01.033.
- [30] QAISIYA M, ZABETTA C D C, BELLAROSA C, et al. Bilirubin mediated oxidative stress involves antioxidant response activation via Nrf2 pathway[J]. Cellular Signalling, 2014, 26(3): 512-520. DOI:10.1016/j.cellsig.2013.11.029.
- [31] 王梅芳. Nrf2调控抗氧化酶与慢性阻塞性肺疾病[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(2): 120-124.
- [32] 黄晓珊. 缺氧预适应通过Nrf2通路上调抗氧化酶介导心肌细胞延迟保护的实验研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2014: 21-27.

- [33] CHENG Zhenguo, ZHANG Guodong, SHI Pengqiang, et al. Expression and antioxidant of Nrf2/ARE pathway in traumatic brain injury[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2013, 6(4): 305-310. DOI:10.1016/S1995-7645(13)60061-9.
- [34] PALL M L, LEVINE S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors[J]. Acta Physiologica Sinica, 2015, 67(1): 1-18. DOI:10.13294/j.aps.2015.0001.
- [35] 蒋洁琳, 温旭辉, 胡雅琼. 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对癌症细胞信号传导链的影响[J]. 食品科学, 2012, 33(9): 319-325.
- [36] NA H K, KIM E H, JUNG J H, et al. Epigallocatechin gallate induces Nrf2-mediated antioxidant enzyme expression via activation of PI3K and ERK in human mammary epithelial cells[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2008, 476(2): 171-177. DOI:10.1016/j.abb.2008.04.003.
- [37] 孙万良, 魏丽, 张晶. EGCG对大鼠放射性肺损伤的防治作用及机制探索[J]. 生物技术通讯, 2013, 24(4): 504-509. DOI:10.3969/j.issn.1009-0002.2013.04.014.
- [38] 杨晓云. 茶多酚EGCG在大肠癌预防中的作用及其机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2006: 110-122.
- [39] 王前, 闫继红, 吴波. 白藜芦醇促进keap1蛋白降解的可能机制研究[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(7): 2991-2994. DOI:10.3877/cma.J.issn.1674-0785.2013.07.102.
- [40] PALSAMY P, SUBRAMANIAN S. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2011, 1812(7): 719-731. DOI:10.1016/j.bbdis.2011.03.008.
- [41] 高丝娜. 白藜芦醇对糖尿病小鼠肾脏氧化应激损伤的保护作用[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013: 34-36.
- [42] SAHIN K, ORHAN C, AKDEMIR F, et al. Resveratrol protects quail hepatocytes against heat stress: modulation of the Nrf2 transcription factor and heat shock proteins[J]. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2012, 96(1): 66-74. DOI:10.1111/j.1439-0396.2010.01123.x.
- [43] 杨竟. 白藜芦醇抗糖尿病心肌病心肌纤维化作用及机制研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2013: 22-39.
- [44] 黎珊珊, 徐兆发, 李静慧. 姜黄素对镉致大鼠肾Nrf2及HO-1、 γ -GCS、Gpx-1 mRNA和蛋白表达的影响[J]. 毒理学杂志, 2015, 1(29): 31-35. DOI:10.16421/j.cnki.1002-3127.2015.01.006.
- [45] 王欣, 董丹丹, 邢晓越. 姜黄素干预对慢性饮水中毒小鼠肝脏Nrf2信号通路的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2012, 6(27): 418-421.
- [46] CHEN Bin, ZHANG Youzhi, WANG Yang, et al. Curcumin inhibits proliferation of breast cancer cells through Nrf2-mediated down-regulation of Fen1 expression[J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2014, 143(9): 11-18. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.01.009.
- [47] 赵小武. 姜黄素激活Nrf2-ARE通路保护丙烯腈对大鼠星形胶质细胞毒性的研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2010: 1-4.
- [48] 初亮. 槲皮素对HepG2细胞二相酶的诱导作用[D]. 大连: 大连医科大学, 2009: 19-30. DOI:10.7666/d.y1557258
- [49] 郑静, 田英杰, 陈立立. 槲皮素对高脂日粮小鼠学习记忆能力的影响研究[J]. 食品工业科技, 2013, 34(19): 332-336. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2013.19.003.
- [50] RAMYAA P, KRISHNASWAMY R, PADMA V V. Quercetin modulates OTA-induced oxidative stress and redox signaling in HepG2 cells-up regulation of Nrf2 expression and down regulation of NF- κ B and COX-2[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2014(1): 681-692. DOI:10.1016/j.bbagen.2013.10.024.
- [51] WENG Chiajui, CHEN Meujung, YEH Chitai, et al. Hepatoprotection of quercetin against oxidative stress by induction of metallothionein expression through activating MAPK and PI3K pathways and enhancing Nrf2 DNA-binding activity[J]. New Biotechnology, 2011, 28(6): 767-777. DOI:10.1016/j.nbt.2011.05.003.
- [52] 赵娟. 葡萄籽原花青素缓解氧化应激仔猪肝脏损伤及可能机制研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2013: 20-42.
- [53] OHNUMA T, MATSUMOTO T, ITOI A, et al. Enhanced sensitivity of A549 cells to the cytotoxic action of anticancer drugs via suppression of Nrf2 by procyanidins from Cinnamomi Cortex extract[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 413(4): 623-629. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.09.014.
- [54] 李绮丽. 莲子皮低聚原花青素分级分离、组分鉴定与抗氧化机理研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2013: 72-84.
- [55] 侯成成, 麻微微, 肖荣. 染料木黄酮对星形胶质细胞氧化损伤中Nrf2/ARE通路相关因子表达的调节作用[J]. 中国食品卫生杂志, 2013, 25(1): 1-5. DOI:10.13590/j.cjfh.2013.01.023.
- [56] 张倩. 金丝桃苷对Nrf2-ARE途径的影响及其对肝细胞氧化应激损伤的保护作用[D]. 重庆: 西南大学, 2014: 52-58.
- [57] 赵媛. 丹皮酚对局灶性脑缺血的保护作用及对pAkt、Nrf2和HO-1调节作用的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013: 19-21. DOI:10.7666/d.Y233660.
- [58] ZHANG Hui, LIU Yuanyuan, JIANG Qin, et al. Salvianolic acid A protects RPE cells against oxidative stress through activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2014, 69: 219-228. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.025.
- [59] LEE T M, LIN S Z, CHANG N C. Antiarrhythmic effect of lithium in rats after myocardial infarction by activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2014, 77: 71-81. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.022.
- [60] QIN Si, DENG Fangming, WU weiguo, et al. Baicalein modulates Nrf2/Keap1 system in both Keap1-dependent and Keap1-independent mechanisms[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2014, 559: 53-61. DOI:10.1016/j.abb.2014.03.011.